

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klarmin, 250 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 250 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: żółcień chinolinowa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki są podłużne, obustronnie wypukłe, barwy żółtej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Klarytromycyna jest wskazana w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę (patrz punkt 5.1). Do zakażeń tych zaliczamy:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. zapalenie gardła wywołane przez paciorkowce, zapalenie zatok),
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc),
- ostre zapalenie ucha środkowego,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich (np. liszajec zakaźny, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, ropnie),
- zakażenia zębów i jamy ustnej (np. ropień okołowierzchołkowy, zapalenie ozębnej),
- rozsiane lub zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium avium* lub *Mycobacterium intracellulare*.
- zlokalizowane zakażenia *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* lub *Mycobacterium kansasii*.

U pacjentów zakażonych HIV (liczba limfocytów CD4  $\leq$  100/mm<sup>3</sup>) klarytromycyna jest wskazana do zapobiegania rozsianym zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC).

U pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy i potwierdzonym diagnostycznie zakażeniem *Helicobacter pylori* zaleca się leczenie klarytromycyną jednocześnie z produktami hamującymi wydzielanie soku żołądkowego oraz innym antybiotykiem.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania antybiotyków.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### ***Zakażenia dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich, ostre zapalenie ucha środkowego***

*Dorośli.* Zazwyczaj zalecana dawka klarytromycyny to jedna tabletką 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). Leczenie trwa zwykle 5 do 14 dni, z wyjątkiem zapalenia płuc i zapalenia zatok, kiedy to leczenie powinno trwać 6 do 14 dni.

#### *Dzieci i młodzież*

*Dzieci w wieku powyżej 12 lat.*

Dawkowanie jak u dorosłych.

*Dzieci w wieku poniżej 12 lat.*

Nie badano stosowania klarytromycyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat. U tych dzieci zaleca się stosowanie klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej.

*Pacjenci z niewydolnością nerek.* U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o połowę, tzn. podawać 250 mg raz na dobę lub w ciężkich zakażeniach 250 mg dwa razy na dobę. Nie należy podawać leku dłużej niż przez 14 dni.

#### **Zakażenia zębów i jamy ustnej**

Jedna tabletką 250 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin). Leczenie trwa zwykle 5 dni.

#### ***Zakażenia wywołane przez drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium****

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 500 mg klarytromycyny dwa razy na dobę.

Leczenie rozsianej postaci zakażenia wywołanego przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u pacjentów z AIDS należy kontynuować dopóki obserwuje się korzystne działanie kliniczne i bakteriologiczne. Klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na *Mycobacterium*.

W przypadku stwierdzenia innych, niegruźliczych zakażeń drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium* należy kontynuować leczenie.

#### ***Zapobieganie zakażeniom wywoływanych przez MAC***

Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 500 mg dwa razy na dobę.

#### ***Zakażenia *Helicobacter pylori****

U pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* zalecany jest jeden z następujących sposobów leczenia:

- leczenie z zastosowaniem 3 leków
  - klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin), lanzoprazol w dawce 30 mg dwa razy na dobę i 1 g amoksycyliny dwa razy na dobę przez 10 dni
- lub
  - klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę z amoksycyliną w dawce 1 g dwa razy na dobę i 20 mg omeprazolu raz na dobę przez 7 do 10 dni
- leczenie z zastosowaniem 2 leków
  - klarytromycyna w dawce 500 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 40 mg na dobę przez 14 dni; podawanie omeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg na dobę należy kontynuować przez następne 14 dni

lub

- klarytromycyna w dawce 500 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z lanzoprazolem w dawce 60 mg na dobę przez 14 dni; w celu całkowitego wyleczenia wrzodu może być konieczne dalsze podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego.

#### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać, ani nie ssać tabletki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne antybiotyki z grupy makrolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ponieważ może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca takie, jak tachykardia komorowa, migotanie komór i komorowe zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z tikagrelorem lub ranolazyną.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu (np. ergotaminy lub dihydroergotaminy), ponieważ może to wywołać objawy zatrucia sporyszem (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i doustnych postaci midazolamu (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać klarytromycyny pacjentom, u których w przeszłości występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT) lub zaburzenia rytmu serca, w tym *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Nie należy podawać klarytromycyny pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią lub hipomagnezemią, ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT).

Nie należy podawać klarytromycyny jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statyny), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna) ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.5).

Klarytromycyny (podobnie jak innych silnych inhibitorów CYP3A4) nie należy stosować u pacjentów przyjmujących kolchicynę.

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z niewydolnością nerek.

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Kobietom w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, lekarz nie powinien zalecać klarytromycyny bez wnikliwej oceny, czy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu (patrz punkt 4.6).

Należy również zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest wydalana głównie za pośrednictwem wątroby. Należy zatem zachować szczególną ostrożność podając ten lek pacjentom z niewydolnością wątroby. Podczas stosowania klarytromycyny notowano zaburzenia czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz miąższowe i (lub) cholestatyczne zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez. Takie zaburzenie czynności wątroby może być ciężkie i jest na ogół przemijające. W niektórych przypadkach notowano niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Na ogół było to związane z poważnymi chorobami podstawowymi i (lub) stosowanymi równocześnie lekami. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast przegrali przyjmowanie leku i zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby wątroby takie, jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub bolesność brzucha.

Powikłaniem wynikającym ze stosowania prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym antybiotyków makrolidowych, może być rzekomobłoniaste zapalenie jelit o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile*-associated diarrhea) obserwowano w związku ze stosowaniem prawie każdego leku przeciwbakteryjnego, w tym klarytromycyny. Powikłanie to może mieć różne nasilenie – od lekkiej biegunki po prowadzące do zgonu zapalenie okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego namnożenia *C. difficile*. Rozpoznanie CDAD należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z biegunką występującą po leczeniu antybiotykami. Konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu, ponieważ o występowaniu CDAD informowano nawet po ponad dwóch miesiącach od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych. Z tego powodu, bez względu na wskazanie do stosowania, należy zaprzestać leczenia klarytromycyną. Należy wykonać badania mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit.

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano nasilenie działania toksycznego kolchicyny, kiedy stosowana była jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek. U niektórych z tych pacjentów działanie to prowadziło do zgonu (patrz punkt 4.5). Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny i kolchicyny (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolowych pochodnych benzodiazepiny takich, jak triazolam i midazolam w postaci do podawania dożylnego (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ototoksycznym, zwłaszcza antybiotykami aminoglikozydowymi. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu należy przeprowadzić badania czynności błędnika i słuchu.

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych, w tym klarytromycyny obserwowano wydłużenie repolaryzacji komór serca oraz odstępu QT, co zwiększa ryzyka rozwoju zaburzeń rytmu serca oraz *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8) W związku z tym, że poniżej wymienione sytuacje, mogą zwiększać ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*), należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów:

- z chorobą niedokrwinną serca, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub klinicznie istotną bradykardią;
- z zaburzeniami elektrolitowymi; nie podawać klarytromycyny pacjentom z hipokaliemią (patrz punkt 4.3);
- przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5);
- przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadynę – jednoczesne stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3);
- z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub z komorowymi zaburzeniami rytmu serca występującymi w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, krótkoterminowe ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym klarytromycyny. Przepisując klarytromycynę, należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Zapalenie płuc. Ze względu na zwiększanie się oporności *Streptococcus pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe, przed przepisaniem klarytromycyny w przypadkach pozaszpitalnego zapalenia płuc należy wykonać badanie antybiotykooporności. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc klarytromycynę należy stosować w skojarzeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Zakażenia te są najczęściej wywoływane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a obydwa drobnoustroje mogą być odporne na antybiotyki makrolidowe. Z tego powodu ważne jest wykonanie badań antybiotykooporności. W przypadkach, gdy nie można stosować antybiotyków beta-laktamowych (np. alergią), lekiem z wyboru może być inny antybiotyk, np. klindamycyna. Obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe można stosować jedynie w niektórych zakażeniach skóry i tkanek miękkich takich, jak zakażenie wywołane przez *Corynebacterium minutissimum*, trądzik pospolity i róża oraz w przypadkach, gdy nie można stosować leczenia penicyliną.

Jeśli wystąpią ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)], należy niezwłocznie przerwać podawanie klarytromycyny i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie.

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koecznego A (HMG-CoA) – statyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie klarytromycyny w skojarzeniu z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi statynami. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie ze statynami notowano przypadki rhabdomiolizy. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy miopatii. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczalnej dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie takiej statyny, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i leków, które indukują izoenzym CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny i doustnych leków przeciwcukrzycowych (takich, jak pochodne sulfonilomocznika) i (lub) insuliny może spowodować istotną hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe.

Jeśli klarytromycyna podawana jest z warfaryną istnieje ryzyko ciężkiego krwotoku oraz istotnego zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. *International Normalized Ratio*) i wydłużenia czasu protrombinowego (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość współczynnika INR i czas protrombinowy.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Długotrwałe stosowanie może, jak w przypadku innych antybiotyków, spowodować rozwój niewrażliwych bakterii i grzybów. W razie wystąpienia nadkażenia należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Stosowanie każdego leku przeciwbakteryjnego takiego, jak klarytromycyna, w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* może doprowadzić do wyodrębnienia się lekoopornych drobnoustrojów.

Bakterie odporne na klarytromycynę mogą wykazywać również oporność na inne antybiotyki makrolidowe, linkomycynę i klindamycynę (tzw. oporność krzyżowa).

### **Substancje pomocnicze**

Lek zawiera żółcień chinolinową (barwnik), która u osób wrażliwych może powodować reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

***Produkty lecznicze, których stosowanie z klarytromycyną jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych spowodowanych interakcjami***

*Cyzapryd, pimozyd, astemizol, terfenadyna*

U pacjentów leczonych równocześnie klarytromycyną i cyzaprydem wykazano zwiększenie stężenia cyzaprydu. Może to spowodować zmiany w zapisie EKG – wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca takie, jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór oraz zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Podobne zaburzenia obserwowano u pacjentów stosujących równocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Informowano o wpływie antybiotyków makrolidowych na metabolizm terfenadyny. Stwierdzono zwiększenie stężenia terfenadyny, związane niekiedy z wystąpieniem niemierności pracy serca z objawami takimi jak wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia kwaśnego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, bez wykrywalnych objawów klinicznych. Podobne działania obserwowano podczas skojarzonego podawania astemizolu i innych antybiotyków makrolidowych.

*Alkaloidy sporyszu*

Po wprowadzeniu klarytromycyny w postaci tabletek powlekanych do obrotu informowano, że jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy powodowało ostre zatrucie alkaloidami sporyszu, charakteryzujące się skurczem naczyń oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym także ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesne podawanie klarytromycyny i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

*Inhibitory reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – statyny*

Przeciwwskazane jest stosowanie klarytromycyny w skojarzeniu z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3), ponieważ statyny te są w znacznym stopniu metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie ich z klarytromycyną powoduje zwiększenie ich stężeń w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy. U pacjentów stosujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami notowano występowanie rhabdomyolizy. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy zaprzestać stosowania lowastatyny lub symwastatyny w okresie leczenia.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę razem ze statynami. W sytuacji, w której jednocześnie stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczalnej do obrotu dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie takiej statyny, która nie jest metabolizowana z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fluwastatyna). Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy miopatii.

#### *Lomitapid*

Podawanie klarytromycyny równocześnie z lomitapidem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.3).

#### ***Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę***

Produkty lecznicze, które indukują izoenzym CYP3A (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny) mogą indukować metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować zmniejszenie stężenia klarytromycyny poniżej stężenia terapeutycznego, co prowadzi do osłabienia jej skuteczności. Może być konieczne oznaczenie w osoczu stężenia leku indukującego izoenzym CYP3A, ponieważ może ono zwiększyć się w wyniku hamowania CYP3A przez klarytromycynę (patrz informacje o podawanym produkcie leczniczym, który jest inhibitorem CYP3A4). Jednoczesne podawanie ryfabutyliny i klarytromycyny spowodowało zwiększenie w surowicy stężenia ryfabutyliny i zmniejszenie stężenia klarytromycyny oraz zwiększenie ryzyka zapalenia błony naczyniowej oka.

Wiadomo lub przypuszcza się, że wymienione poniżej produkty lecznicze wpływają na stężenie klarytromycyny we krwi. Dlatego może być konieczna odpowiednia modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leczenia.

#### *Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutylna i ryfapentyna*

Produkty silnie indukujące układ enzymatyczny cytochromu P-450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutylna i ryfapentyna mogą przyspieszać metabolizm klarytromycyny i wobec tego zmniejszać stężenie klarytromycyny w osoczu oraz zwiększać stężenie 14(R)-hydroksyklarytromycyny (14-OH-klarytromycyny), metabolitu, który jest również mikrobiologicznie czynny. Ponieważ klarytromycyna i 14-OH-klarytromycyna w różny sposób działają na różne bakterie, zamierzone działanie lecznicze może ulec osłabieniu podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i produktów leczniczych indukujących enzymy cytochromu P-450.

#### *Etrawiryna*

Etrawiryna zmniejszała całkowity wpływ klarytromycyny na organizm, jednak stężenie aktywnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny, było zwiększone. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna wykazuje słabsze działanie na kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), może zmienić się całkowite działanie produktu leczniczego na ten patogen. Z tego powodu w leczeniu zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego.

#### *Flukonazol*

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie średniego minimalnego stężenia klarytromycyny w stanie stacjonarnym ( $C_{min}$ ) i pola pod krzywą (AUC) o odpowiednio 33% i 18%. Jednoczesne podawanie flukonazolu nie wpłynęło istotnie na stężenia w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu 14-OH-klarytromycyny. Nie jest konieczna modyfikacja dawki klarytromycyny.

#### *Rytonawir*

Badania farmakokinetyczne wykazały, że jednoczesne podawanie rytonawiru w dawce 200 mg co 8 godzin i klarytromycyny w dawce 500 mg co 12 godzin powoduje hamowanie metabolizmu klarytromycyny. W wyniku działania rytonawiru  $C_{max}$  klarytromycyny zwiększyło się o 31%,  $C_{min}$  o 182%, a wartość AUC o 77%. Notowano prawie całkowite zahamowanie powstawania czynnego metabolitu – 14-OH-klarytromycyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma

konieczności zmiany dawkowania, ze względu na szeroki przedział terapeutyczny klarytromycyny. U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest jednak zmniejszenie podawanej dawki w zależności od klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi 30-60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, a jeśli wynosi <30 ml/min, dawkę zmniejsza się o 75%. Klarytromycyny w dawce większej niż 1 gram na dobę nie należy podawać jednocześnie z rytonawirem.

Podobną zmianę dawkowania należy rozważyć u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, gdy rytonawir stosuje się w celu wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych innych inhibitorów proteazy HIV, w tym atazanawiru i sakwinawiru (patrz punkt poniżej „Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych”).

### ***Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze***

#### *Interakcje z udziałem izoenzymu CYP3A*

Podawanie klarytromycyny, która jak wiadomo hamuje CYP3A, w skojarzeniu z lekiem, który jest metabolizowany głównie z udziałem tego izoenzymu, może powodować zwiększenie stężeń leku, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia zarówno działania leczniczego, jak i działań niepożądanych podawanego w skojarzeniu leku.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny u pacjentów otrzymujących inne leki będące substratami izoenzymu CYP3A, zwłaszcza jeśli substrat izoenzymu CYP3A ma wąski indeks terapeutyczny (np. karbamazepina) i (lub) jeśli jest w bardzo dużym stopniu metabolizowany przez ten enzym.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę należy rozważyć modyfikację dawki i gdy to możliwe, dokładnie monitorować stężenia w surowicy leków metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki i grupy leków są metabolizowane przez izoenzym CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dyzopiramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwwązkowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban, patrz punkt 4.4), atypowe leki przeciwpyschotyczne (np. kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna, choć nie jest to pełna lista. Podobny rodzaj interakcji, ale z udziałem innych izoenzymów, ma miejsce w przypadku fenytoiny, teofiliny i walproinianu.

#### *Leki przeciwartmyczne*

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o zaburzeniach rytmu serca typu *torsade de pointes* stwierdzanych podczas podawania z chinidyną lub dyzopiramidem. Podczas podawania klarytromycyny z tymi lekami należy kontrolować, czy odstęp QT w zapisie EKG nie wydłużył się. Jeśli chinidyna lub dyzopiramid stosowane są jednocześnie z klarytromycyną, należy kontrolować stężenia tych leków w surowicy.

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu informowano o hipoglikemii występującej podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z dyzopiramidem. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z dyzopiramidem należy kontrolować stężenie glukozy.

#### *Doustne leki przeciwcukrzycowe i (lub) insulina*

Podczas stosowania niektórych leków przeciwcukrzycowych takich, jak nateglinid i repaglinid, może dojść do hamowania izoenzymu CYP3A przez podawaną jednocześnie klarytromycynę, co może prowadzić do hipoglikemii. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia glukozy.

#### *Omeprazol*



Klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) podawano w skojarzeniu z omeprazolem (40 mg na dobę) zdrowym dorosłym. Klarytromycyna spowodowała zwiększenie stężenia omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarnym (wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  i  $t_{1/2}$  zwiększyły się odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia dobową wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2, gdy omeprazol stosowano w monoterapii i 5,7, gdy omeprazol podawano w skojarzeniu z klarytromycyną.

#### *Sildenafil, tadalafil i wardenafil*

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, z udziałem izoenzymu CYP3A, a izoenzym CYP3A może być hamowany przez podawaną jednocześnie klarytromycynę. Podawanie klarytromycyny w skojarzeniu z sildenafiliem, tadalafiliem i wardenafilem prawdopodobnie spowoduje zwiększenie narażenia na inhibitor fosfodiesterazy. Należy rozważyć zmniejszenie dawek sildenafilu, tadalafilu i wardenafilu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z klarytromycyną.

#### *Teofilina, karbamazepina*

W czasie badań klinicznych obserwowano niewielkie, ale istotne statystycznie ( $p \leq 0,05$ ) zwiększenie stężenia teofiliny lub karbamazepiny we krwi, gdy któryś z tych leków podawany był jednocześnie z klarytromycyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

#### *Tolterodyna*

Tolterodyna jest metabolizowana głównie z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednak w części populacji, w której nie następuje ekspresja CYP2D6, stwierdzono, że metabolizm przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A. W tej części populacji hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A powoduje istotne zwiększenie stężeń tolterodyny w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, konieczne może być zmniejszenie dawki tolterodyny w populacji pacjentów o ograniczonym metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

#### *Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)*

Gdy midazolam podawano w skojarzeniu z klarytromycyną w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), wartość  $AUC$  midazolamu zwiększyła się 2,7-krotnie po dożylnym podaniu midazolamu i 7-krotnie po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny drogą doustną. Jeśli midazolam podawany dożylnie stosuje się w skojarzeniu z klarytromycyną, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta w celu ewentualnej modyfikacji dawki.

Te same środki ostrożności należy zastosować w przypadku innych pochodnych benzodiazepiny metabolizowanych przez CYP3A, w tym triazolamu i alprazolamu. W przypadku pochodnych benzodiazepiny, których eliminacja nie zależy od CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) klinicznie istotna interakcja z klarytromycyną nie jest prawdopodobna.

Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu, informowano o interakcjach leków i działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. senność i zaburzenia świadomości). Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN.

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe o działaniu bezpośrednim (DOAC)*

Dabigatran, lek z grupy DOAC, jest substratem białka transportującego pompy lekowej, P-gp (glikoproteina P). Rywaroksaban i apiksaban są metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 i także stanowią substraty P-gp. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i tych leków, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4).

### ***Inne interakcje produktów leczniczych***

#### *Aminoglikozydy*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami ototoksycznymi, szczególnie z aminoglikozydami (patrz punkt 4.4).

### *Kolchicyna*

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i glikoproteiny P (Pgp), która bierze udział w transporcie na zewnątrz komórki. Klarytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe są znanymi inhibitorami CYP3A i Pgp. Kiedy klarytromycyna i kolchicyna są podawane jednocześnie, hamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może powodować zwiększenie ogólnego wpływu kolchicyny na organizm. (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Digoksyna*

Uważa się, że digoksyna jest substratem glikoproteiny P (Pgp). Wiadomo, że klarytromycyna działa hamująco na Pgp. Gdy klarytromycyna podawana jest z digoksyną, hamowanie Pgp przez klarytromycynę może doprowadzić do zwiększenia narażenia na digoksynę. Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu, u pacjentów otrzymujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę stwierdzano również zwiększone stężenia digoksyny w surowicy. U niektórych pacjentów występowały kliniczne objawy zatrucia digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące zagrażać życiu. Należy dokładnie monitorować stężenia digoksyny w surowicy, gdy pacjenci otrzymują jednocześnie digoksynę i klarytromycynę.

### *Zydowudyna*

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w postaci tabletek i zydowudyny dorosłym pacjentom zakażonym HIV może spowodować zmniejszenie stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ, jak się wydaje, klarytromycyna oddziałuje na wchłanianie jednocześnie podanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w znacznym stopniu uniknąć zachowując 4-godzinny odstęp między podaniem każdego z tych produktów leczniczych. Interakcja ta nie występuje u dzieci zakażonych HIV, przyjmujących klarytromycynę w postaci zawiesiny oraz zydowudynę lub didanozynę. Wystąpienie tej interakcji nie jest prawdopodobne, gdy klarytromycynę podaje się w infuzji dożylniej.

### *Fenytoina i walproinian*

Istnieją spontaniczne lub opublikowane raporty o interakcjach między lekami będącymi inhibitorami CYP3A, w tym klarytromycyną, a produktami leczniczymi, które przypuszczalnie nie są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A (np. fenytoina i walproinian). Podczas jednoczesnego podawania z klarytromycyną zaleca się oznaczanie stężeń tych leków w surowicy. Notowano bowiem zwiększone ich stężenia w surowicy.

## ***Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych***

### *Atazanawir*

Zarówno klarytromycyna, jak i atazanawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podawanie w skojarzeniu klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało dwukrotny wzrost narażenia na klarytromycynę i zmniejszenie narażenia na 14-OH-klarytromycynę o 70% oraz zwiększenie AUC atazanawiru o 28%. Ponieważ przedział terapeutyczny klarytromycyny jest szeroki, nie jest konieczne zmniejszanie dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowanie nasilonymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 60 ml/min) dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. W skojarzeniu z inhibitorami proteazy nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 gram na dobę.

### *Antagoniści wapnia*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów wapnia metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem) ze względu na ryzyko niedociśnienia. Stężenie we krwi klarytromycyny i antagonistów wapnia może się zwiększyć ze względu na wzajemne oddziaływanie. U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i werapamil obserwowano niedociśnienie, bradyarytmię i kwasicę mleczanową.

### *Itrakonazol*

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami oraz inhibitorami CYP3A, co prowadzi do wzajemnego oddziaływania między tymi lekami. Klarytromycyna może powodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu, a itrakonazol może powodować zwiększenie stężenia klarytromycyny w osoczu. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilenia lub wydłużenia działania farmakologicznego.

### *Sakwinawir*

Zarówno klarytromycyna, jak i sakwinawir są substratami oraz inhibitorami CYP3A i istnieją dowody na dwukierunkową interakcję między tymi lekami. Podczas jednoczesnego podawania 12 zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) w stanie stacjonarnym wartości AUC i  $C_{max}$  sakwinawiru były o 177% i 187% większe niż wtedy, gdy podawano wyłącznie sakwinawir. Wartości AUC i  $C_{max}$  klarytromycyny były w przybliżeniu o 40% większe od obserwowanych, gdy podawano wyłącznie klarytromycynę. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy obydwa leki są podawane w badanych dawkach oraz postaciach farmaceutycznych przez ograniczony czas. Z obserwacji podczas badań wynika, że interakcje leków, występujące podczas stosowania kapsułek miękkich, mogą różnić się od interakcji podczas stosowania sakwinawiru w postaci kapsułek twardych. Interakcje leków obserwowane podczas badań, w których stosowano wyłącznie sakwinawir, mogą różnić się od interakcji występujących podczas leczenia sakwinawirem z rytonawirem. Gdy sakwinawir podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem, należy brać pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę (patrz powyżej – rytonawir).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie ciąży. Zmienne dane z badań na zwierzętach oraz doświadczenie ze stosowania u ludzi wskazują, że nie można wykluczyć niepożądanego wpływu klarytromycyny na rozwój zarodka i płodu. W niektórych badaniach obserwacyjnych oceniających narażenie na klarytromycynę podczas pierwszego i drugiego trymestru stwierdzono zwiększone ryzyko poronienia w porównaniu do niestosowania antybiotyków lub stosowania innych antybiotyków w tym samym okresie. Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka poważnych wad wrodzonych podczas stosowania makrolidów, w tym klarytromycyny, w okresie ciąży dają sprzeczne wyniki. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w okresie ciąży bez wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

### Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia piersią. Klarytromycyna przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego. Szacuje się, że niemowlę karmione wyłącznie piersią otrzymałoby około 1,7% dawki klarytromycyny dostosowanej do masy ciała matki.

### Płodność

Patrz punkt 5.3.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsługiowaniu maszyn, należy wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy może wywoływać zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, stany splątania i dezorientację.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęstszymi i najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi u dorosłych pacjentów oraz u dzieci są bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty i zaburzenia smaku. Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne z poznanym profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz punkt b poniżej „Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych”).

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, między populacjami pacjentów z wcześniejszymi zakażeniami wywołanymi przez prątki i bez takich zakażeń.

#### **b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań i tabletek o modyfikowanym uwalnianiu.

Działania, które uznano za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem klarytromycyny przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz częstość nieznana (działania niepożądane notowane po wprowadzeniu produktu do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością, jeśli można to było ocenić.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie tkanki łącznej <sup>1</sup> , kandydoza, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>2</sup> , zakażenie <sup>3</sup> , zakażenie pochwy
	częstość nieznana	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, róża
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombocytoza <sup>3</sup> , eozynofilia <sup>4</sup>
	częstość nieznana	agranulocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego <sup>5</sup>	niezbyt często	reakcja rzekomoanafilaktyczna <sup>1</sup> , nadwrażliwość
	częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	często	bezsenność
	niezbyt często	niepokój, nerwowość <sup>3</sup> ,
	częstość nieznana	zaburzenie psychiatryczne, stan splątania, depersonalizacja, depresja, dezorientacja, omamy, niezwykle sny, mania
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenie smaku, ból głowy, zmiana w odczuwaniu smaku
	niezbyt często	utrata świadomości <sup>1</sup> , dyskineza <sup>1</sup> , zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność <sup>6</sup> , drżenia
	częstość nieznana	drgawki, brak smaku, węch opaczny, utrata węchu, parestezje
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, niedosłuch, szumy uszne
	częstość nieznana	głuchota

Zaburzenia serca	niezbyt często	zatrzymanie akcji serca <sup>1</sup> , migotanie przedsionków <sup>1</sup> , wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG <sup>7</sup> , skurcze dodatkowe <sup>1</sup> , kołatanie serca
	częstość nieznana	zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> <sup>1</sup> , tachykardia komorowa <sup>7</sup> , migotanie komór
Zaburzenia naczyniowe	często	rozszerzenie naczyń <sup>1</sup>
	częstość nieznana	krwotok <sup>8</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	astma <sup>1</sup> , krwawienie z nosa <sup>2</sup> , zator płuc <sup>1</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	często	biegunka <sup>9</sup> , wymioty, niestrawność, nudności, bóle brzucha
	niezbyt często	zapalenie przełyku <sup>1</sup> , choroba refluksowa przełyku <sup>2</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka, ból odbytu <sup>2</sup> , zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, powiększenie obwodu brzucha <sup>4</sup> , zaparcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, wzdęcia z oddawaniem gazów
	częstość nieznana	ostre zapalenie trzustki, przebarwienie języka, przebarwienie zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
	niezbyt często	cholestaza <sup>4</sup> , zapalenie wątroby <sup>4</sup> , zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>4</sup>
	częstość nieznana	niewydolność wątroby <sup>10</sup> , żółtaczką miąższowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka, nadmierna potliwość
	niezbyt często	pęcherzowe zapalenie skóry <sup>1</sup> , świąd, pokrzywka, wysypka plamkowo-grudkowa <sup>3</sup>
	częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup> , toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) <sup>5</sup> , wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (ang. DRESS), trądzik, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	skurcze mięśni <sup>3</sup> , sztywność mięśniowo-szkieletowa <sup>1</sup> , ból mięśni <sup>2</sup>
	częstość nieznana	rabdomioliza <sup>2,11</sup> **, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>1</sup>
	częstość nieznana	niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup>
	często	ból w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup> , zapalenie w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup>
	niezbyt często	uczucie rozbicia <sup>4</sup> , gorączka <sup>3</sup> , astenia, ból w klatce piersiowej <sup>4</sup> , dreszcze <sup>4</sup> , zmęczenie <sup>4</sup>
Badania diagnostyczne	niezbyt często	nieprawidłowa wartość stosunku albumin do globulin (współczynnik albuminowo-globulinowy) <sup>1</sup> , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi <sup>4</sup> , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi <sup>4</sup>

	częstość nieznana	zwiększenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) <sup>8</sup> , wydłużenie czasu protrombinowego <sup>8</sup> , nieprawidłowa barwa moczu
--	-------------------	---

- <sup>1</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci do wstrzykiwań dożylnych.
- <sup>2</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o modyfikowanym uwalnianiu.
- <sup>3</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej.
- <sup>4</sup> Działania niepożądane odnotowane wyłącznie po podaniu klarytromycyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
- <sup>5, 7, 9, 10</sup> Patrz punkt a.
- <sup>6, 8, 11</sup> Patrz punkt c.
- \*\*** W niektórych notowanych przypadkach rabdomiolizy klarytromycyna była podawana jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą spowodować rabdomiolizę (takimi jak statyny, fibraty, kolchicyna, allopuryinol).

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

Działania niepożądane takie, jak zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wkłucia do naczynia oraz zapalenie w miejscu wstrzyknięcia występują na skutek podawania klarytromycyny w postaci do wstrzykiwań dożylnych.

W niektórych z odnotowanych przypadków rabdomiolizy, klarytromycynę podawano w skojarzeniu ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Po wprowadzeniu klarytromycyny do obrotu odnotowano interakcje z lekami i działanie na OUN (np. senność i splątanie) w związku z jednoczesnym stosowaniem klarytromycyny i triazolamu. Wskazane jest kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje nasilone działanie farmakologiczne na OUN (patrz punkt 4.5).

### **d. Stosowanie u dzieci**

Badania kliniczne z użyciem klarytromycyny w postaci zawiesiny doustnej prowadzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego też u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny.

Uważa się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych pacjentów.

### **e. Inne szczególne grupy pacjentów**

#### *Pacjenci z osłabioną odpornością*

U pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) oraz z innymi stanami osłabienia odporności, leczonych przez długi okres dużymi dawkami klarytromycyny z powodu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium*, często trudno było odróżnić ewentualne działania niepożądane spowodowane przez lek od objawów zakażenia HIV lub chorób występujących w przebiegu tego zakażenia.

U dorosłych pacjentów otrzymujących całkowite dawki dobowe klarytromycyny wynoszące 1000 mg i 2000 mg, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zmiany w odczuwaniu smaków, bóle brzucha, biegunka, wysypka, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból głowy, zaparcia, zaburzenia słuchu oraz zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT). Ponadto z mniejszą częstością obserwowano takie działania niepożądane, jak duszność, bezsenność i suchota w jamie ustnej.

Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna u pacjentów leczonych dawkami 1000 mg i 2000 mg, ale u pacjentów, którzy otrzymywali 4000 mg klarytromycyny na dobę, była ona od 3 do 4-krotnie większa.

U pacjentów z osłabioną odpornością wyniki badań laboratoryjnych analizowano uwzględniając wartości znacznie wykraczające poza prawidłowe dla danego testu (tzn. skrajnie zwiększone lub skrajnie zmniejszone). Uwzględniając te kryteria u około 2% do 3% pacjentów, którzy otrzymywali 1000 mg lub 2000 mg klarytromycyny na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie aktywności AspAT i AlAT w surowicy oraz nieprawidłowo niską liczbę białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów w obu grupach, otrzymujących te dawki, wystąpiło znaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi. Nieco większą częstość występowania nieprawidłowych wartości wszystkich parametrów, z wyjątkiem liczby białych krwinek, odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali 4000 mg na dobę.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przedawkowanie klarytromycyny może spowodować objawy ze strony przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta z chorobą afektywną dwubiegunową w wywiadzie, po przyjęciu 8 gramów klarytromycyny wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowanie paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

W razie przedawkowania należy natychmiast usunąć z przewodu pokarmowego niewchłonięty lek i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, hemodializa ani dializa otrzewnowa nie zmniejszają stężenia klarytromycyny w surowicy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J01FA09

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Klarytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A. Działa przeciwbakteryjnie przyłączając się do podjednostek 50 S rybosomów w komórkach wrażliwych bakterii, hamując syntezę białka.

*In vitro* klarytromycyna działa zarówno na standardowe szczepy bakteryjne, jak i szczepy wyizolowane od pacjentów. Klarytromycyna działa na wiele tlenowych i beztlenowych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

Minimalne stężenie hamujące (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) klarytromycyny jest około dwa razy mniejsze niż erytromycyny.

Badania *in vitro* wskazują również na bardzo silne działanie klarytromycyny na *Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*. Klarytromycyna działa bakteriobójczo na *Helicobacter pylori*, przy czym działanie to jest silniejsze w środowisku obojętnym niż w środowisku kwaśnym. Dane z badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazują działanie tego antybiotyku na istotne z klinicznego punktu widzenia drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium*. W badaniach *in vitro* wykazano brak wrażliwości na klarytromycynę drobnoustrojów z rodziny *Enterobacteriaceae* i rodzaju *Pseudomonas* oraz innych Gram-ujemnych pałeczek niepowodujących fermentacji laktozy.

Poniżej wymieniono drobnoustroje wrażliwe na klarytromycynę *in vitro* i *in vivo*.

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*.

#### **Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*.

#### **Inne drobnoustroje**

*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

#### **Mykobakterie**

*Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), w skład którego wchodzi *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*.

Wytwarzanie beta-laktamazy zwykle nie wpływa na aktywność klarytromycyny.

**Uwaga.** Większość szczepów gronkowców opornych na metycylinę i oksacylinę jest także oporna na klarytromycynę.

#### **Bakterie mikroaerofilne**

*Helicobacter pylori*.

Badania wykazały, że następujące drobnoustroje są wrażliwe na klarytromycynę *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tych badań nie zostało potwierdzone właściwie udokumentowanymi badaniami klinicznymi.

#### **Tlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* (grupa C, F, G), *Streptococcus viridans*.

#### **Tlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*.

#### **Bezettlenowe bakterie Gram-dodatnie**

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*.

#### **Bezettlenowe bakterie Gram-ujemne**

*Bacteroides melaninogenicus*.



## Inne bakterie

*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter jejuni*.

Mikrobiologicznie czynnym metabolitem klarytromycyny u człowieka jest 14-OH-klarytromycyna. Metabolit ten działa na większość bakterii z tą samą mocą jak związek macierzysty lub do 2-krotnie słabiej; jedynie na *H. influenzae* działa 2-krotnie silniej. Związek macierzysty i 14-OH-klarytromycyna wykazują *in vitro* i *in vivo* działanie addycyjne lub synergiczne na *H. influenzae*, w zależności od rodzaju szczepu.

W kilku doświadczalnych zwierzęcych modelach zakażenia stwierdzono, że klarytromycyna działa 2 do 10-krotnie silniej niż erytromycyna. Na przykład u myszy, klarytromycyna okazała się bardziej skuteczna od erytromycyny w zakażeniu ogólnoustrojowym, ropniu podskórnym oraz zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* i *H. influenzae*. U świnek morskich zakażonych pałeczkami *Legionella* działanie to było silniej zaznaczone - podana drogą dootrzewnową klarytromycyna w dawce 1,6 mg/kg mc./dobę była bardziej skuteczna niż erytromycyna w dawce 50 mg/kg mc./dobę.

## Mechanizm oporności

Nabyta oporność na makrolidy u *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* powstaje głównie za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* oraz *mef* lub *msr*). Wiązanie leku przeciwbakteryjnego z rybosomami uniemożliwia metylacja rybosomu przez enzym (*erm*). Ewentualnie mechanizm aktywnego transportu na zewnątrz komórki (*mef* lub *msr*) może przeszkadzać leкови przeciwbakteryjnemu w osiągnięciu celu, jakim jest rybosom, przez wypompowanie leku przeciwbakteryjnego z komórki. Nie zidentyfikowano mechanizmów nabytej oporności u *Moraxella* lub *Haemophilus spp.* Mechanizmy oporności na makrolidy są równie skuteczne przeciw makrolidom z 14 i 15 węglowym pierścieniem laktonowym, takimi jak erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna i azytromycyna. Mechanizmy oporności na penicylinę i oporności na makrolidy nie są ze sobą związane.

Należy zwrócić uwagę na oporność krzyżową rozwijającą się za pośrednictwem *erm* między makrolidami, takimi jak klarytromycyna, a linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

## Stężenia graniczne

Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) określił następujące stężenia graniczne klarytromycyny, oddzielające drobnoustroje wrażliwe od opornych.

Stężenia graniczne – MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ]		
Drobnoustrój	Wrażliwy ( $\leq$ )	Oporny ( $>$ )
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$
<i>Haemophilus spp.</i>	1 $\mu\text{g/ml}$	32 $\mu\text{g/ml}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 $\mu\text{g/ml}$	0,5 $\mu\text{g/ml}$

Klarytromycyna jest stosowana w celu eradykacji *H. pylori*; minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  zostało określone przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI, ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) jako stężenie graniczne wyznaczające lekowrażliwość.

Współczynniki występowania nabytej oporności wybranych gatunków mogą być różne w różnych regionach geograficznych oraz w różnych okresach czasu i wskazane jest uzyskanie informacji o oporności na danym terenie, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zwrócić się do ekspertów, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że użyteczność leku w co najmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne podawanej doustnie klarytromycyny oceniano w wielu badaniach, przeprowadzonych na wielu gatunkach zwierząt i u dorosłych ludzi. Badania te wykazały, że klarytromycyna dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a jej dostępność biologiczna wynosi około 50%. Nie stwierdzono kumulacji leku lub była ona niewielka. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed przyjęciem dawki leku zwiększa biodostępność klarytromycyny średnio o 25%, co podczas stosowania w zalecanym dawkowaniu ma niewielkie znaczenie kliniczne. Klarytromycynę można zatem podawać zjedzeniem lub na czczo.

### Dystrybucja, metabolizm, eliminacja

#### *In vitro*

W badaniach *in vitro* wykazano, że klarytromycyna wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 70%, gdy jej stężenie wynosi od 0,45 do 4,5 µg/ml. Zmniejszenie odsetka antybiotyku związanego z białkami do 41% obserwowano, gdy jego stężenie wynosiło 45,0 µg/ml, co wskazuje, że przypuszczalnie wszystkie miejsca wiązania leku zostają wysyczone. Występuje to jednak tylko wtedy, gdy stężenie antybiotyku jest znacznie większe od stężenia terapeutycznego.

#### *In vivo*

Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego, było kilkakrotnie wyższe od stężenia we krwi. Najwyższe stężenia stwierdzano zazwyczaj w wątrobie i płucach, gdzie stosunek stężeń leku w tkance do stężeń w osoczu wynosił od 10 do 20.

#### *Osoby zdrowe*

Po podaniu doustnym dawki 250 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągnięty zostaje po 2-3 dniach. W stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie klarytromycyny w osoczu wynosi około 1 µg/ml, a stężenie 14-OH-klarytromycyny 0,6 µg/ml. Okresy półtrwania związku macierzystego i czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 3-4 godziny i 5-6 godzin. Doustne podawanie klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę powodowało, że maksymalne stężenie leku i czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) osiągnano po podaniu piątej dawki. Po podaniu piątej i siódmej dawki średnie wartości  $C_{max}$  klarytromycyny wynosiły odpowiednio 2,7 i 2,9 µg/ml, a 14-OH-klarytromycyny 0,88 i 0,83 µg/ml. Po podaniu dawki 500 mg okres półtrwania klarytromycyny wynosił 4,5-4,8 godzin, a 14-hydroksymetabolitu 6,9-8,7 godzin. Wykazano, że po osiągnięciu stanu stacjonarnego zwiększanie dawki nie powoduje zwiększenia stężenia 14-OH-klarytromycyny, natomiast okres półtrwania klarytromycyny i jej metabolitu wydłuża się. Te nieliniowe zmiany parametrów farmakokinetycznych klarytromycyny w połączeniu z ograniczeniem tworzenia się produktów 14-hydroksylacji i N-demetylacji wskazują, że nieliniowy przebieg metabolizmu leku jest wyraźniejszy po podaniu dużych dawek.

Klarytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. Po jednorazowym, doustnym podaniu 250 mg lub 1,2 g klarytromycyny z moczem wydalane jest odpowiednio 37,9% lub 46% podanej dawki, a z kałem 40,2% lub 29,1%.

#### Pacjenci

Klarytromycyna i jej metabolit 14-OH-klarytromycyna szybko przenikają do tkanek i płynów ustrojowych. Ograniczone dane uzyskane od niewielkiej liczby pacjentów wskazują, że po podaniu doustnym klarytromycyna nie osiąga istotnego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. U pacjentów z prawidłową barierą krew - płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie klarytromycyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi zaledwie 1 do 2% stężenia występującego w surowicy. Stężenie w tkankach jest zazwyczaj kilkakrotnie wyższe od stężenia w surowicy. Przykłady stężeń w tkankach i surowicy podano poniżej.

Stężenie (po podaniu 250 mg co 12 h)		
Rodzaj tkanki	Tkanka	Surowica

	[ $\mu\text{g/g}$ ]	[ $\mu\text{g/ml}$ ]
Migdałek podniebienny	1,6	0,8
Płuco	8,8	1,7

#### *Niewydolność wątroby*

W badaniu porównującym grupę zdrowych dorosłych z grupą pacjentów z niewydolnością wątroby, podawano 250 mg klarytromycyny dwa razy na dobę przez dwa dni oraz pojedynczą dawkę 250 mg trzeciego dnia. Nie stwierdzono istotnych różnic między stężeniem klarytromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz całkowitym klirensiem leku w obydwu grupach. Natomiast stężenia 14-hydroksymetabolitu w stanie stacjonarnym były znacznie niższe w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby. Zmniejszenie powstawania 14-OH-klarytromycyny w wątrobie było częściowo rekompensowane przez zwiększenie klirensu nerkowego, dzięki czemu stężenia leku w stanie stacjonarnym były porównywalne u pacjentów z niewydolnością wątroby i u osób zdrowych. Z badania tego wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ale prawidłową czynnością nerek.

#### *Niewydolność nerek*

Porównano parametry farmakokinetyczne klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg pacjentom z prawidłową czynnością nerek i z niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek stwierdzono zwiększenie stężenia w osoczu, okresu półtrwania,  $C_{\max}$  i  $C_{\min}$  oraz AUC klarytromycyny i jej 14-hydroksymetabolitu. Wartość  $K_{\text{elim}}$  i wydalanie z moczem były zmniejszone. Różnica między tymi parametrami korelowała ze stopniem niewydolności nerek, tzn. im cięższa niewydolność nerek, tym bardziej istotna różnica (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Przeprowadzono badania, których celem było porównanie bezpieczeństwa i profilu farmakokinetycznego klarytromycyny po wielokrotnym podaniu doustnym dawek 500 mg zdrowym mężczyznom i kobietom w podeszłym wieku oraz zdrowym młodym mężczyznom. W grupie osób w podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu w osoczu były większe, a wydalanie wolniejsze niż w grupie młodych osób. Nie było jednak różnic między obydwoma grupami, gdy klirens nerkowy skorelowano z klirensiem kreatyniny. Z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku.

#### *Zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium**

Stężenia klarytromycyny i jej metabolitu w stanie stacjonarnym u dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), leczonych klarytromycyną podawaną co 12 godzin w dawce 500 mg, były podobne do stwierdzonych u zdrowych osób. Jednakże podawanie większych dawek, koniecznych w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Mycobacterium avium* powoduje, że stężenia klarytromycyny w osoczu mogą być o wiele większe od obserwowanych po podaniu zwykle stosowanych dawek. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV, przyjmujących 1 gram i 2 gramy klarytromycyny na dobę w dwóch dawkach podzielonych, wartość  $C_{\max}$  w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2-4  $\mu\text{g/ml}$  oraz 5-10  $\mu\text{g/ml}$ . Okres półtrwania w fazie eliminacji był dłuższy po podaniu tych większych dawek w porównaniu do zazwyczaj stosowanych dawek u zdrowych osób.

Podwyższone stężenia w osoczu oraz dłuższy okres półtrwania wynikają z nieliniowego przebiegu farmakokinetyki klarytromycyny.

#### *Skojarzone leczenie omeprazolem*

Badano farmakokinetykę klarytromycyny, podawanej trzy razy na dobę w dawce 500 mg i omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę. Gdy podawano co 8 godzin wyłącznie klarytromycynę, średnia wartość  $C_{\max}$  w stanie stacjonarnym wynosiła około 3,8  $\mu\text{g/ml}$ , a  $C_{\min}$  około 1,8  $\mu\text{g/ml}$ . Wartość  $\text{AUC}_{0-8}$  klarytromycyny wynosiła 22,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Wartość  $T_{\max}$  i okres półtrwania wynosiły odpowiednio 2,1 godziny i 5,3 godziny.

W tym samym badaniu, gdy podawano klarytromycynę z omeprazolem, obserwowano zwiększenie wartości  $AUC_{0-24}$  i okresu półtrwania omeprazolu. Średnia wartość  $AUC_{0-24}$  omeprazolu była o 89% większa, a średnia harmoniczna wartości  $T_{1/2}$  o 34% większa, gdy omeprazol podawano razem z klarytromycyną, w porównaniu z wartościami oznaczonymi po podaniu wyłącznie omeprazolu. Natomiast  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , i  $AUC_{0-8}$  klarytromycyny w stanie stacjonarnym były większe odpowiednio o 10%, 27% i 15% w porównaniu do wartości uzyskanych w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

W stanie stacjonarnym, 6 godzin po podaniu, stężenie klarytromycyny w błonie śluzowej żołądka było około 25-krotnie większe w grupie otrzymującej klarytromycynę i omeprazol niż w grupie otrzymującej wyłącznie klarytromycynę. Sześć godzin po podaniu dawki średnie stężenie klarytromycyny w tkance żołądka było około 2-krotnie większe w przypadku podawania klarytromycyny z omeprazolem, niż w przypadku podawania klarytromycyny z placebo.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Badania toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej

Badania przeprowadzono na myszach, szczurach, psach i małpach. Zwierzęta otrzymywały klarytromycynę doustnie, jednorazowo lub wielokrotnie, nawet przez 6 miesięcy.

W badaniach toksyczności ostrej na myszach i szczurach po podaniu pojedynczej dawki 5 g/kg mc. sondą do żołądka padł jeden szczur i ani jedna mysz. Średnia dawka śmiertelna przekracza zatem 5 g/kg mc., czyli największą możliwą do podawania *per os* dawkę.

U naczelnich narażonych na dawki 100 mg/kg mc./dobę przez 14 dni lub 35 mg/kg mc./dobę przez jeden miesiąc nie obserwowano działań niepożądanych, które można by przypisać działaniu klarytromycyny. Działań niepożądanych nie obserwowano również u szczurów narażonych na dawkę 75 mg/kg mc./dobę przez jeden miesiąc, 35 mg/kg mc./dobę przez 3 miesiące lub 8 mg/kg mc./dobę przez sześć miesięcy. Psy były bardziej wrażliwe na klarytromycynę i tolerowały dawkę 50 mg/kg mc./dobę przez 14 dni, 10 mg/kg mc./dobę przez miesiąc i 3 miesiące oraz 4 mg/kg mc./dobę przez 6 miesięcy; w tym czasie nie wystąpiły u nich objawy niepożądane.

U zwierząt po podaniu dawek toksycznych obserwowano: wymioty, osłabienie, zmniejszone spożycie pokarmu, zmniejszenie przyrostu masy ciała, ślinotok, odwodnienie i nadmierną aktywność. Z 10 małp, którym podawano klarytromycynę przez 28 dni w dawce 400 mg/kg mc./dobę, dwie padły 8. dnia doświadczenia. W sporadycznych przypadkach u niektórych małp, które przeżyły, obserwowano oddawanie żółtego przebarwionego kału.

U wszystkich gatunków zwierząt po podaniu dawek toksycznych głównym narządem narażonym na uszkodzenie jest wątroba. Wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na wątrobę była zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy i (lub) dehydrogenazy mleczanowej. Zaprzestanie podawania leku powodowało zazwyczaj normalizację tych parametrów.

W różnych badaniach rzadko stwierdzano zmiany chorobowe w żołądku, grasicy i innych tkankach układu limfatycznego oraz nerkach. Zaczerwienienie spojówek i łzawienie, po podaniu dawek zbliżonych do leczniczych, wystąpiło tylko u psów. Podczas podawania bardzo dużych dawek (400 mg/kg mc./dobę) u niektórych psów i małp zaobserwowano zmętnienie i (lub) obrzęk rogówki.

#### Badania płodności, rozrodczości i teratogenności

W badaniach nad płodnością i rozrodczością, prowadzonych na samcach i samicach szczurów, wykazano brak wpływu klarytromycyny w dawce 150-160 mg/kg mc./dobę na cykl rujowy, płodność, poród oraz liczbę potomstwa i jego zdolność do życia. Działania teratogenne klarytromycyny nie stwierdzono w badaniach na szczurach szczepu Wistar (klarytromycyna podawana *per os*) i Sprague-Dawley (klarytromycyna podawana *per os* i dożylnie), na białych królikach nowozelandzkich i małpach z rodziny makakowatych. Tylko w jednym, dodatkowym badaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley, w którym zastosowano podobne dawki i warunki doświadczenia, stwierdzono niewielki (6%),

statystycznie nieistotny wzrost występowania wrodzonych wad układu krążenia. Wady rozwojowe przypisano spontanicznej ekspresji zmienionych genów wewnątrz populacji. W dwóch badaniach przeprowadzonych na myszach otrzymano różny współczynnik częstości występowania rozszczepu podniebienia (3-30%). Zastosowane w tych badaniach dawki przekraczały 70-krotnie maksymalne dawki dobowe stosowane u ludzi (500 mg 2 razy na dobę). Stwierdzone anomalie są wynikiem działania toksycznego klarytromycyny na matkę i płód, a nie działania teratogennego.

U małą klarytromycyna w dawce około 10-krotnie większej od maksymalnej dobowej dawki stosowanej u ludzi (500 mg 2 razy na dobę) podawana od 20. dnia ciąży powodowała wczesne poronienie. Działanie to przypisywano toksycznemu działaniu na matkę klarytromycyny podawanej w dużych dawkach. Dodatkowe badania na ciężarnych małpach, z zastosowaniem dawek 2,5-5-krotnie większych niż maksymalna dawka dobowo stosowana u ludzi, nie wykazały szczególnych zagrożeń dla płodu.

W innym badaniu na myszach, którym podawano klarytromycynę w dawce 1 g/kg mc./dobę (dawka około 70-krotnie większa niż stosowana u ludzi), nie stwierdzono działania mutagennego, a w badaniu na szczurach samcach narażonych długotrwale na działanie bardzo dużych dawek klarytromycyny (do 500 mg/kg mc./dobę, czyli 35-krotnie więcej niż wynosi maksymalna dobowo dawka stosowana u ludzi) nie wykazano czynnościowego zmniejszenia płodności.

#### Mutagenność

W badaniach mutagenności (test Ames) nie wykazano potencjalnego działania mutagennego klarytromycyny w stężeniu wynoszącym 25 µg na płytkę Petriego lub mniejszym. Stężenie leku wynoszące 50 µg powodowało działanie toksyczne na wszystkie badane szczepy bakteryjne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna  
Powidon (E 1201)  
Talk (E 553b)  
Kwas stearynowy (E 570)  
Magnezu stearynian (E 470b)

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk (E 553b)  
Żółcień chinolinowa lak (E 104)  
Lecytyna sojowa (E 322)  
Guma ksantan (E 415)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku. W opakowaniu jednostkowym z nadrukiem umieszcza się 14 lub 28 tabletek powlekanych wraz z ulotką informacyjną.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 10302

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 czerwca 2014 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**